



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026006225

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026006225

Datum 23 maart 2026
Betreft GVS-advies linzagolix (Yselty®) voor behandeling van symptomen van baarmoederfibromen

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van linzagolix (Yselty®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 12 augustus 2025 (CIBG-25-08558).

Aandoening

Baarmoederfibromen (ook bekend als 'vleesbomen') zijn goedaardige hormoongevoelige gezwellen van spierweefsel. Zij komen voor bij bijna de helft van de vrouwen jonger dan 50 jaar; bij ~70% zonder klachten, maar bij ~30% met (ernstige) klachten. Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) is daarbij het meest kenmerkend. Dit kan zo ernstig zijn dat de kwaliteit van leven van een vrouw sterk negatief wordt beïnvloed, en behandeling noodzakelijk is. Het betreft naar schatting ten hoogste 7700 vrouwen. Linzagolix is een oraal geneesmiddel (tablet om door te slikken).

Geregistreerde indicatie

Linzagolix is geïndiceerd bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen.

Linzagolix is daarnaast geregistreerd voor endometriose. Deze indicatie vormt geen onderdeel van deze vergoedingsaanvraag en wordt hier buiten beschouwing gelaten.

Linzagolix is beschikbaar als filmomhulde tablet van 100 mg of 200 mg.

Claim registratiehouder

Linzagolix heeft bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd een gelijke waarde ten opzichte van relugolix. Voor kortdurende behandeling voor reductie van uterusmyoom volume heeft linzagolix een gelijke waarde ten opzichte van GnRH-agonisten.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om linzagolix (Yselty®) voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd op te nemen in het GVS op bijlage 1B. De prijs van linzagolix met add-back therapie zou niet hoger moeten zijn dan de prijs van de vaste combinatie van relugolix met add-back therapie (Ryego®). Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Datum

23 maart 2026

Onze referentie

2026006225

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat linzagolix *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Het reeds in het GVS opgenomen relugolix is namelijk een vaste dosis combinatiepreparaat met add-back therapie daar waar linzagolix in combinatie met add-back therapie wordt toegepast. Op grond hiervan kan linzagolix niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of linzagolix op bijlage 1B kan worden opgenomen.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft voor de beoordeling van linzagolix als langdurige behandeling bij matig tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen een vergelijking gemaakt met relugolix in vaste combinatie met estradiol (E2) en norethisteronacetaat (NETA); Ryego®. Voor de beoordeling van linzagolix als kortdurende perioperatieve behandeling bij matig tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen is vergeleken met de GnRH-agonisten. Het Zorginstituut concludeert dat linzagolix voor deze indicaties een gelijke waarde heeft met de huidige beschikbare behandeling waarbij ook een plek is voor linzagolix 100 mg bij vrouwen die geen add-back therapie kunnen verdragen. Linzagolix voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van baarmoederfibromen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut verwacht dat de totale groep patiënten die in aanmerking komt voor behandeling van matige tot ernstige symptomen van baarmoederfibromen maximaal ongeveer 7700 vrouwen betreft.¹ Het Zorginstituut verwacht dat linzagolix waarschijnlijk maximaal 30 - 40% van de totale markt zal innemen. Dit komt neer op maximaal 3080 patiënten in het 3e jaar na opname in het pakket. Hierbij zal ~ 60% dit kortdurend gebruiken. Hier vormen immers alleen GnRH-agonisten een alternatief. Naar verwachting zal ~ 40% dit langdurig gebruiken. Hier vormen immers GnRH-agonisten én relugolix in combinatie met add-back therapie een alternatief. Een deel van deze patiënten zal linzagolix in combinatie met add-back therapie gebruiken en een deel zonder. Zie tabel 1 voor de daarmee gemoeide behandelkosten.

¹ Dit berust op een data-analyse van gebruikers van GnRH-analogen in de periode 2021-2023. Deze berekening is mogelijk een overschatting omdat in deze groep ook patiënten met endometriose zijn meegenomen.

Tabel 1: Behandelkosten voor kort- en langdurig gebruik van de verschillende behandelopties.

Behandeling	Kortdurend gebruik: Kosten per patiënt voor 3 maanden	Langdurig gebruik: kosten per patiënt per jaar
Relugolix in vaste combinatie met ABT	n.v.t.*	€ 1.077,53
Linzagolix	€ 293,30	€ 1.173,21
Linzagolix + ABT	n.v.t.*	€ 1.270,80
GnRH-agonisten	€ 277,70	€ 1.110,79
GnRH-agonisten + ABT	n.v.t.*	€ 1.252,33

* Alle combinaties met add-back therapie (ABT) worden met name ingezet bij een langdurige behandeling.

De meerkosten ten opzichte van de GnRH-agonisten zijn beperkt. De meerkosten ten opzichte van relugolix in combinatie met add-back therapie (Ryeqo®) benaderen de €200 per patiënt per jaar. De prijs van linzagolix met add-back therapie zou niet hoger moeten zijn dan de prijs van relugolix met add-back therapie.

Gepast Gebruik

Begin oktober 2024 heeft Zorginstituut Nederland een verzoek vanuit de beroepsgroep ontvangen om de vergoedingsvoorwaarde voor de orale GnRH-antagonisten voor de indicatie baarmoederfibromen te herzien. Na beoordeling van dit verzoek zijn eerder opgestelde vergoedingsvoorwaarden van relugolix/estradiol/norethisteronacetaat op advies van het Zorginstituut komen te vervallen². Het Zorginstituut acht strikte voorwaarden rondom de inzet van linzagolix in deze patiëntengroep dan ook niet aan de orde.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/09/30/gvs-advies-vervallen-vergoedingsvoorwaarden-relugolix-icm-estradiol-en-norethisteronacetaat-ryeqo>

Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 12 augustus 2025 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel linzagolix (Yselty®).

1.1 Linzagolix (Yselty®)

Samenstelling¹

Filmomhulde tabletten. Elke tablet bevat 100 mg linzagolix (als cholinezout). Er zijn 2 verschillende verpakkingsgrootten: verpakkingen met 28 en 84 tabletten. De registratiehouder heeft vergoeding aangevraagd voor de behandeling van vrouwen met symptomen door uterusfibromen.

Geregistreerde indicatie¹

Linzagolix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen
- symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandeling voor hun endometriose

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van linzagolix (Yselty®) stelt dat linzagolix niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is wel een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen'.

Relugolix i.c.m. estradiol en norethisteron (Ryeqo®) is geregistreerd voor dezelfde indicatie, maar nog niet opgenomen in de richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies' (2013) van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Daarnaast worden gonadoreline (GnRH)-agonisten in de richtlijn beschreven, alhoewel deze niet geregistreerd zijn voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen. Zowel relugolix i.c.m. estradiol en norethisteron en GnRH-agonisten zijn opgenomen in het GVS. Relugolix (Orgovyx®) is ook als monotherapie geregistreerd en onderdeel van het GVS voor de behandeling van gevorderde, hormoongevoelige prostaatcarcinoom.

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat linzagolix niet geclusterd kan worden met een van de bovenstaande geneesmiddelen, vanwege een verschil in toedieningsvorm tussen linzagolix (oraal) en GnRH-agonisten (injecties), en doordat relugolix i.c.m. estradiol en norethisteron een vast combinatiepreparaat is en daardoor niet geclusterd kan worden met linzagolix (monopreparaat). Verder kan linzagolix niet geclusterd worden met relugolix (Orgovyx®) omdat de hoofdindicatie van relugolix (op basis van prevalentiecijfers²) prostaatcarcinoom betreft, en linzagolix niet is onderzocht bij deze indicatie.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksortig indicatiegebied

N.V.T.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

N.V.T.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

N.V.T.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

N.V.T.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Linzagolix is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of linzagolix in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.6 Beoordeling therapeutische waarde

Linzagolix i.c.m. ABT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de langdurige behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat linzagolix i.c.m. ABT een gelijke waarde heeft ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT.

Linzagolix monotherapie voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de langdurige behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Op basis van de beschikbare data concludeert het Zorginstituut dat linzagolix monotherapie geen gelijke waarde heeft ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT.

Linzagolix monotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij kortdurende preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat linzagolix een gelijke waarde heeft ten opzichte van GnRH-agonisten.

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van linzagolix wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

1.7 Literatuur

1. CBG (2025). SmPC linzagolix Retrieved 26 juni, 2025, from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/yselty-epar-product-information_nl.pdf.
2. NIVEL (2024). Ziekten op jaarbasis in Nederland - incidentie en prevalentie. Retrieved 19 maart 2026, from <https://www.nivel.nl/nl/zorg-en-ziekte-in-cijfers/cijfers-ziekten-op-jaarbasis>.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport linzagolix (Yselty®) bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd

GVS: Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | maart 2026

Colofon

Zaaknummer	202400110
Contactpersoon	A.van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	4
1	Inleiding	5
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling ^{3, 4}	6
1.2.3	Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling	6
2	Resultaten	8
2.1	Omschrijving studies	8
2.2	Gunstige effecten	8
2.3	Ongunstige effecten	10
2.4	Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak ^{1, 12}	10
3	Eindbeoordeling	14
3.1	Bespreking relevante aspecten	14
3.2	Eindconclusie	14
3.3	Advies farmacotherapeutisch kompas	15
	Bijlage 1: Overzicht relevante studies	16
	Bijlage 2: Baseline tabel	17
	Literatuur	18

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ABT	Add-back-therapie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMD	Botmineraaldichtheid
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
E2	Estradiol
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
GnRH	Gonadotropine- <i>'releasing'</i> -hormoon
HMB	Hevig menstrueel bloedverlies
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
NETA	Norethisteronacetaat
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PBAC	<i>Pictorial blood loss assessment chart</i>
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van linzagolix bij de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Linzagolix (Yselty®)

*Type toedieningsvorm:*¹

Filmomhulde tablet, 100 mg of 200 mg

*Geregistreerde indicatie:*¹

Linzagolix is geïndiceerd bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen. Voor deze indicatie wordt vergoeding aangevraagd.
- symptomatische behandeling van endometriose bij vrouwen met een voorgeschiedenis van eerdere medische of chirurgische behandeling voor hun endometriose. Deze indicatie vormt geen onderdeel van deze beoordeling.

Claim van de registratiehouder:

Linzagolix heeft een gelijke waarde ten opzichte van relugolix in combinatie met estradiol (E2) en norethisteronacetaat (NETA), oftewel add-back therapie (ABT), voor de langdurige behandeling ter reductie van symptomen van uterusmyoom en met GnRH-agonisten voor de kortdurende behandeling ter reductie van het myoomvolume.

*Doseringsadvies:*¹

Voor uterusfibromen:

- 100 mg of, indien nodig, 200 mg eenmaal daags met gelijktijdige hormonale add-back-therapie (estradiol 1 mg en norethisteronacetaat 0,5 mg tablet eenmaal daags).
- 100 mg eenmaal daags voor vrouwen bij wie ABT niet wordt aanbevolen of die hormonale therapie liever vermijden.
- 200 mg eenmaal daags voor kortdurend gebruik (<6 maanden) in klinische situaties waarin vermindering van het volume van de uterus en de fibromen gewenst is. Vanwege het risico op afname van de botmineraaldichtheid (BMD) bij langdurig gebruik, mag de dosis van 200 mg zonder gelijktijdige ABT ten hoogste 6 maanden worden voorgeschreven.

*Samenstelling:*¹

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg of 200 mg linzagolix (als cholinezout) en respectievelijk 119,4 mg of 238,8 mg lactose.

*Werkingsmechanisme:*¹

Linzagolix is een selectieve, niet-peptide gonadotropine-*'releasing'*-hormoon-receptorantagonist (GnRH-receptorantagonist) die de endogene GnRH-signalering remt door zich competitief te binden aan GnRH-receptoren in de hypofyse, waardoor de hypothalamus-hypofyse-gonade-as wordt gemoduleerd.

Bijzonderheden:

In 2022 heeft Zorginstituut Nederland geadviseerd om relugolix in combinatie met ABT (Ryeqo®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft dit advies in november 2022 overgenomen.² De registratiehouder van linzagolix vraagt vergoeding aan voor de langdurige behandeling overeenkomstig de indicatie van Ryeqo® en de kortdurende indicatie overeenkomstig GnRH-agonisten. GnRH-agonisten worden al lange tijd vergoed.

De behandelpraktijk is sinds de vergoeding van Ryeqo® weinig veranderd. De uitgangsvraag voor de beoordeling van linzagolix komt daarmee in grote mate overeen met de uitgangsvraag voor de beoordeling van relugolix i.c.m. ABT. Daarom wordt de beoordeling van linzagolix afgehandeld met een verkort farmacotherapeutisch rapport. Uitgebreide informatie over de achtergrond van de beoordeling en de onderbouwing van de uitgangsvraag is terug te vinden in het rapport over de beoordeling van relugolix i.c.m. ABT (2022).

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Uterusfibromen (ook wel genoemd myoom, fibromyoom, vleesboom, leiomyoom, fibroiden) zijn hormoongevoelige goedaardige gezwellen van het spierweefsel in de wand van de baarmoeder. Ze kunnen daar gevonden worden op verschillende plekken en zijn meestal asymptomatisch. Wanneer symptomen voorkomen, is hevig menstrueel bloedverlies (HMB) het meest kenmerkend. Er is sprake van HMB wanneer excessief menstrueel bloedverlies interfereert met de fysieke, emotionele, sociale en materiële kwaliteit van leven van een vrouw. Om onderscheid te maken tussen normaal menstrueel bloedverlies en HMB varieert in de literatuur de afkapwaarde voor de diagnose HMB van 50 tot 185 ml. In de beoordeling van relugolix i.c.m. ABT is beschreven dat er onderscheid wordt gemaakt tussen normaal menstrueel bloedverlies en HMB op basis van de menstruatiescorekaart (pictorial blood loss assessment chart, PBAC), met een afkapwaarde van 150. Uterusfibromen komen veel voor; bij bijna de helft van de vrouwen jonger dan 50 jaar. De meeste (70%) zijn asymptomatisch, maar bij 30% ziet men (ernstige) symptomen. HMB komt bij ongeveer 10 - 35% van de vrouwen voor. Van deze vrouwen consulteert 5% hiervoor een arts tussen het 30ste en 49ste levensjaar.²

1.2.2 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling^{3, 4}

De behandeling van HMB als belangrijkste symptoom van uterusfibromen is beschreven in de NHG standaard 'Vaginaal bloedverlies' (2014)⁴ en in de herziene NVOG-richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)' (2025)³. In de eerste lijn wordt HMB voornamelijk symptomatisch behandeld met medicatie. Pas in de tweede lijn vindt diagnostiek naar de achtergrond daarvan plaats en wordt uterusfibroom als mogelijke oorzaak vastgesteld. Uterusfibromen worden in de tweedelijnszorg voornamelijk operatief behandeld. Afhankelijk van de ernst van HMB, aantal en omvang van de fibromen, en een eventuele kinderwens wordt gekozen voor verwijdering van de fibromen, of zelfs gedeeltelijke of volledige verwijdering van de baarmoeder. Medicamenteuze behandeling wordt overwogen in twee situaties:

- Wanneer een operatieve ingreep niet mogelijk of wenselijk is, of wanneer operatieve ingrepen gefaald hebben. Relugolix i.c.m. ABT of GnRH-agonisten i.c.m. ABT worden in dat geval langdurig ingezet. Ulipristal heeft vanwege de kans op leverschade een zeer beperkte plek in de behandeling. Er is een selecte groep patiënten die geen ABT kan verdragen. Voor deze patiënten is er geen aangewezen langdurige behandeling. In dat geval wordt in samenspraak met de patiënt overwogen of en welke behandeling experimenteel gestart wordt.
- Wanneer preoperatieve volumereductie van de fibromen wenselijk is. Dit valt te overwegen bij fibromen >4 cm in doorsnede, waarbij de verwachting is dat deze door volumereductie resectabel worden. GnRH-analogen (en in een enkel geval ulipristal) worden in dat geval kortdurend gebruikt (3-6 maanden).

1.2.3 Plaats in de behandeling en vergelijkende behandeling

Linzagolix is niet beschreven in de richtlijnen. Volgens de registratiehouder kan linzagolix worden ingezet voor:

- kortdurende behandeling voor preoperatieve volumereductie van de fibromen.
- langdurige behandeling van symptomen door uterusfibromen, als monotherapie. Dit is relevant voor patiënten die ABT niet verdragen.
- langdurige behandeling van symptomen door uterusfibromen, in combinatie met ABT. In de SmPC wordt de combinatiebehandeling geadviseerd.

De vergelijkende behandeling in de beoordeling van relugolix i.c.m. ABT was het off-label gebruik van een GnRH-agonist i.c.m. ABT bij de langdurige behandeling. De kortdurende behandeling (preoperatief) werd daarin expliciet niet meegenomen, omdat de beroepsgroep geen plek voor relugolix i.c.m. ABT zag in die situatie. Daarnaast had de registratiehouder van relugolix i.c.m. ABT aangegeven dat het geneesmiddel niet voor de preoperatieve behandeling kon worden ingezet. In deze beoordeling wordt de preoperatieve behandeling met linzagolix wel meegenomen. De vergelijkende behandeling is zodoende:

- GnRH agonisten (monotherapie) bij de kortdurende behandeling voor preoperatieve volumereductie.
- Relugolix i.c.m. ABT bij de langdurige behandeling van symptomen door baarmoederfibromen. Het off-label gebruik van GnRH-agonisten i.c.m. ABT wordt niet meegenomen als vergelijkende behandeling omdat de combinatiebehandeling met relugolix sinds 2022 onderdeel is van vergoede zorg. Voor patiënten die geen ABT kunnen verdragen, wordt vergeleken met het off-label gebruik van GnRH-agonisten.

Voor de beoordeling van linzagolix bij de langdurige behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden dezelfde relevante uitkomstmaten gebruikt als in het eerdere rapport van relugolix i.c.m. ABT. Voor een uitgebreide omschrijving van de relevante uitkomstmaten wordt daarnaar verwezen.

Aanvullend wordt voor de preoperatieve behandeling in dit rapport gekeken naar de mate van volumereductie met linzagolix ten opzichte van GnRH-agonisten.

2 Resultaten

2.1 Omschrijving studies

Er zijn geen direct of indirect vergelijkende studies uitgevoerd naar het effect van linzagolix ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT en/of GnRH-agonisten bij uterusfibromen. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een naïeve indirecte vergelijking. De kenmerken van de relevante studies staan vermeld in bijlage 1 en de baselinekarakteristieken in bijlage 2.

Studies naar linzagolix⁵

PRIMROSE-1 en PRIMROSE-2 zijn gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies waarin het effect van linzagolix ten opzichte van placebo is onderzocht. Patiënten werden gerandomiseerd naar 100 mg linzagolix met ABT, 100 mg linzagolix zonder ABT, 200 mg linzagolix met ABT, 200 mg linzagolix zonder ABT, of placebo. Vrouwen met HMB gerelateerd aan uterusfibromen deden mee. Het primaire eindpunt was respons. Respons is gedefinieerd als menstrueel bloedverlies van 80 mL of minder en een reductie in menstrueel bloedverlies van minimaal 50% na 24 weken. Bloedverlies werd gemeten met de alkaline-hematine methode en voor een cyclus werd uitgegaan van 28 dagen. In PRIMROSE-2 werden vrouwen in de placebogroep en de 200 mg monotherapiegroep na 24 weken overgezet naar de 200 mg + ABT groep. In PRIMROSE-1 bleef 50% van de placebogroep doorgaan met placebo na week 24. In totaal werden 511 vrouwen geïncludeerd in PRIMROSE-1 en 501 in PRIMROSE-2. De gemiddelde leeftijd lag in beide studies rond 42 jaar. In PRIMROSE-1 was meer dan de helft van de vrouwen zwart, in PRIMROSE-2 was 95% wit. De gemiddelde BMI was hoger in PRIMROSE-1 (BMI \pm 32 kg/m², PRIMROSE-2 BMI \pm 27 kg/m²), evenals het uterusvolume bij baseline (PRIMROSE-1: range 266 – 332 cm³, PRIMROSE-2 range: 196 – 213 cm³).

Studies naar relugolix i.c.m. ABT⁶

LIBERTY-1 en LIBERTY-2 zijn gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies waarin het effect van relugolix i.c.m. ABT ten opzichte van placebo is onderzocht. Vrouwen met HMB gerelateerd aan uterusfibromen werden gerandomiseerd naar placebo, relugolix i.c.m. ABT of relugolix monotherapie gevolgd door relugolix i.c.m. ABT. Het primaire eindpunt was respons. Respons werd ook hier gedefinieerd als menstrueel bloedverlies van 80 mL of minder en een reductie in menstrueel bloedverlies van minimaal 50% na 24 weken. Bloedverlies werd gemeten met de alkaline-hematine methode. Voor een cyclus werd uitgegaan van 35 dagen. In totaal werden 388 vrouwen geïncludeerd in LIBERTY-1 en 382 in LIBERTY-2. De gemiddelde leeftijd lag in beide studies rond 42 jaar. De verdeling tussen witte en zwarte vrouwen was ongeveer 50% in beide studies. De gemiddelde BMI en het uterusvolume verschilden nauwelijks tussen de beide studies.

Studies naar GnRH-agonisten⁷⁻⁹

Er zijn in totaal 3 studies waarin het effect van GnRH-agonisten is onderzocht voor volumereductie. In Osuga et al., 2019, betreft het een RCT waarin relugolix *monotherapie* is vergeleken met leuproreline.⁷ Volumereductie van de myomen was een secundair eindpunt. In de RCT van de Milliano et al., 2020, werd ulipristalacetaat vergeleken met leuprolideacetaat voorafgaand aan een laparoscopische myomectomie.⁹ In Parsanezhad et al., 2010, werd een RCT uitgevoerd om het effect van letrozol ten opzichte van triptoreline te vergelijken ter reductie van het myoomvolume.⁸ In de studie van Parsanezhad was de gemiddelde leeftijd een stuk lager ten opzichte van de andere studies (en ten opzichte van PRIMROSE-1 & PRIMROSE-2). De gemiddelde leeftijd lag rond 31 jaar. Verder was de BMI in alle studies met GnRH-agonisten aanzienlijk lager.

2.2 Gunstige effecten

De resultaten zijn in dit rapport apart beschreven voor de kortdurende en langdurige behandeling van symptomen omdat de vergelijkende behandeling en het primaire behandeldoel verschillen. De resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit de klinische studies van linzagolix

en relugolix i.c.m. ABT staan in tabel 1. De resultaten uit de studies van linzagolix en GnRH-agonisten staan in tabel 2.

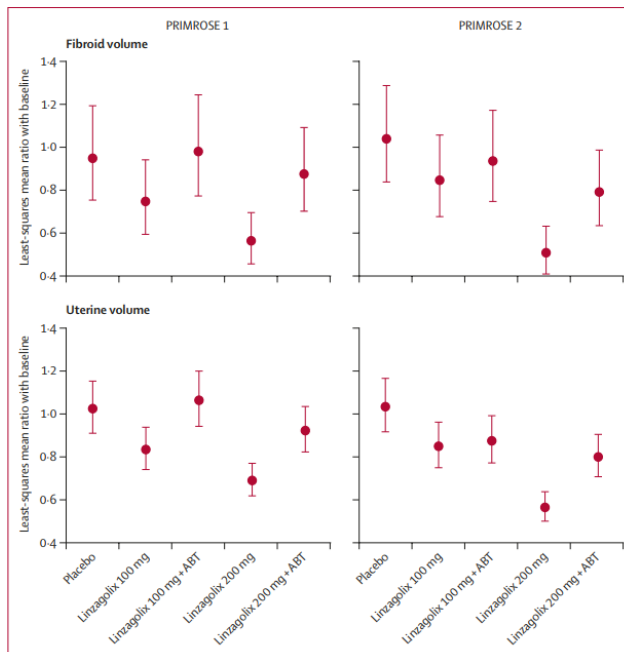
De naïeve indirecte vergelijking tussen linzagolix i.c.m. ABT ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT voor de langdurige behandeling van symptomen laat geen relevante verschillen zien wat betreft de respons, pijnreductie en kwaliteit van leven. Ten opzichte van placebo is het effect van beide combinatiebehandelingen klinisch relevant. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen overlappen voor het aantal responders ten opzichte van placebo. Dit wijst er eveneens op dat beide combinatiebehandelingen een vergelijkbaar effect teweeg brengen. Wanneer de resultaten worden uitgesplitst naar de verschillende doseringen linzagolix, is over het algemeen te stellen dat linzagolix 200 mg i.c.m. ABT een groter effect laat zien dan linzagolix 100 mg i.c.m. ABT.

De vergelijking tussen linzagolix zonder ABT en relugolix i.c.m. ABT voor de langdurige behandeling laat een minder vergelijkbaar resultaat zien op het aantal responders. De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor deze dosering vallen zowel voor PRIMROSE-1 als PRIMROSE-2 buiten de betrouwbaarheidsintervallen van de vergelijkende behandeling. Voor de overige uitkomstmaten (zie tabel 1) geldt dat de puntschatter van het effect met linzagolix monotherapie lager ligt ten opzichte van de vergelijkende behandeling, maar een klinisch relevant verschil is moeilijk te bevestigen door de grote betrouwbaarheidsintervallen en de verschillen in meetmethode. Voor de reguliere patiënt is het dus niet zinvol om linzagolix 100 mg zonder ABT in te zetten.

Zoals reeds besproken, is er echter een selecte groep patiënten die geen ABT kan verdragen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij vrouwen met een verhoogd trombose-risico of een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie. Voor deze groep patiënten is er geen klinisch bewezen behandeling. In de praktijk worden GnRH-agonisten off-label ingezet wanneer behandeling noodzakelijk is. Er zijn geen direct of indirect vergelijkende studies waarin is onderzocht wat het effect is van linzagolix zonder ABT ten opzichte van GnRH-agonisten bij de behandeling van symptomen. In de studie van Osuga et al., 2019⁷ wordt in dit kader wel relugolix monotherapie vergeleken met leuproline (GnRH-agonist). In deze non-inferioriteitsstudie bleken er na 6 maanden geen statistisch significante verschillen te bestaan tussen relugolix monotherapie en leuproline (GnRH-agonist) op respons, kwaliteit van leven en pijnreductie. Op basis van deze studieresultaten en vergelijkbare resultaten van relugolix i.c.m. ABT en linzagolix i.c.m. ABT in andere studies, acht het Zorginstituut het aannemelijk dat ook linzagolix 100 mg monotherapie een vergelijkbaar effect heeft als GnRH-agonisten. Omdat toevoeging van ABT voornamelijk bedoeld is ter voorkoming van veranderingen in botmineraaldichtheid en er daarbij verder geen andere klinisch relevante verschillen zijn in patiëntkenmerken, is het volgens het Zorginstituut ook aannemelijk dat linzagolix monotherapie en GnRH-agonisten een vergelijkbaar effect teweegbrengen bij langdurige behandeling van matig tot ernstige symptomen door baarmoederfibromen.

Voor de preoperatieve behandeling van uterusfibromen om het volume te reduceren, is linzagolix 200 mg de enige behandeloptie in PRIMROSE-1 en PRIMROSE-2 waarmee een statistisch significante volumereductie is bereikt ten opzichte van placebo (zie afb. 1). Op basis van de naïeve indirecte vergelijking tussen linzagolix 200 mg en GnRH-agonisten bestaan er verschillen in de behaalde volumereductie (tabel 2). Deze verschillen kunnen verklaard worden door een verschil in studieopzet, baseline myoom- en uterusvolume, studiegrootte en meetmethoden. De verschillen in volumereductie zijn echter klein. Het is daarmee aannemelijk dat linzagolix 200 mg een reductie in myoomvolume teweegbrengt die in lijn is met GnRH-agonisten. In het overzichtsartikel van De Lange et al. wordt verder beaamd dat linzagolix 200 mg, evenals GnRH-agonisten, een klinisch relevante reductie van het myoomvolume teweegbrengt.¹⁰

Afb.1: verandering in myoom- en uterusvolume in P-1 & P-2.¹¹



2.3 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van linzagolix en relugolix i.c.m. ABT zijn vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen betreffen hoofdpijn en opvliegers. Deze komen vaker voor bij de hoge dosering van linzagolix, en minder vaak bij de combinatiebehandeling met ABT.^{1, 12}

Een typerende bijwerking voor GnRH-analogen betreft een verandering in botmineraaldichtheid. Voor linzagolix geldt dat de desbetreffende veranderingen groter zijn bij de hogere dosering, en minder in combinatie met ABT. Het is daarom afgeraden om linzagolix 200 mg zonder ABT langer dan 6 maanden te gebruiken. Na een behandeling van 12 maanden met linzagolix 100 mg, 100 mg met ABT en 200 mg met ABT werd een gemiddelde afname van > 3% in BMD van de lumbale wervelkolom waargenomen bij respectievelijk 38%, 16%, en 27% van de patiënten.¹ Voor relugolix i.c.m. ABT was dit 21% van de patiënten.¹² Hier valt op dat linzagolix 100 mg monotherapie leidt tot aanzienlijk meer patiënten met een verandering in de botmineraaldichtheid van >3%.

In de resultaten van de geïnccludeerde studies bestaan geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers wegens ongunstige effecten tussen linzagolix en relugolix i.c.m. ABT (Tabel 1).

Een vergelijking op ongunstige effecten tussen linzagolix en de GnRH-agonisten voor de kortdurende behandeling is lastig te maken doordat hier geen direct of indirect vergelijkende studies voor zijn gedaan. Omdat het veiligheidsprofiel van linzagolix echter vergelijkbaar is met relugolix en in de eerdere beoordeling van relugolix i.c.m. ABT (2022) is aangegeven dat het bijwerkingenprofiel hiervan vergelijkbaar is met GnRH-agonisten, acht het Zorginstituut het aannemelijk dat linzagolix ook geen klinisch relevant verschil vertoont in ongunstige effecten ten opzichte van GnRH-analogen.

2.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak^{1, 12}

Linzagolix is sinds 2025 op de markt; relugolix sinds 2022. GnRH-agonisten waren al voor 2000 op de markt. Er is dus beperkte ervaring met linzagolix en relugolix. Er is ruime ervaring met GnRH-agonisten. Alle geneesmiddelen zijn even breed toepasbaar. Een voordeel van linzagolix is de mogelijkheid om geen ABT toe te dienen. Dat kan in sommige situaties wenselijk zijn. Verder is het gebruiksgemak van linzagolix groter ten opzichte van GnRH-agonisten (orale tablet

tegenover subcutane of intramusculaire injectie). Het gebruiksgemak van linzagolix monotherapie ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT is vergelijkbaar. Het gebruiksgemak van linzagolix i.c.m. ABT ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT is echter lager. De patiënt dient in dat geval namelijk 2 losse tabletten in te nemen, ten opzichte van 1 combinatietablet.

Tabel 1: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit PRIMROSE-1&2 en LIBERTY-1&2 die betrekking hebben op de langdurige behandeling.

Respons werd in beide studies gedefinieerd als MBV van 80 ml of minder en een reductie in menstrueel bloedverlies van minimaal 50%.

*Het aantal patiënten met matig-ernstige pijn bij aanvang van de studie en met geen tot milde pijn na afloop.

† Betreft een gepoolde analyse van LIBERTY-1 en LIBERTY-2, gepubliceerd in de EPAR/SmPC.

P-1&P-2: PRIMROSE-1 & PRIMROSE 2, L-1&L-2: LIBERTY-1 & LIBERTY-2, 95%-bi: 95%-betrouwbaarheidsinterval

Studie	PRIMROSE-1 & PRIMROSE-2 ⁵			LIBERTY-1 & LIBERTY-2 ⁶		
Behandelarm	100 mg linzagolix + ABT	100 mg linzagolix	200 mg linzagolix + ABT	placebo	Relugolix + E2/NETA	placebo
Aantal patiënten	P-1: 107 P-2: 101	P-1: 94 P-2: 97	P-1: 102 P-2: 98	P-1: 103 P-2: 102	L-1: 128 L-2: 125	L-1: 127 L-2: 129
Gunstige effecten						
Aantal responders (%) [#]	P-1: 71 (66%) P-2: 78 (77%)	P-1: 53 (56%) P-2: 55 (57%)	P-1: 77 (75%) P-2: 92 (94%)	P-1: 36 (35%) P-2: 30 (29%)	L-1: 93 (73%) L-2: 89 (71%)	L-1: 24 (19%) L-2: 19 (15%)
Directe vergelijking met placebo	Vershil P-1: 31% [95%-BI: 18 - 44] Vershil P-2: 48% [95%-BI: 38 - 58]	Vershil P-1: 21% [95%-BI: 7 - 35] Vershil P-2: 28% [95%-BI: 15 - 41]	Vershil P-1: 40% [95%-BI: 28 - 52] Vershil P-2: 65% [95%-BI: 55 - 75]	-	Vershil L-1: 55% [95%-BI: 44 - 65] Vershil L-2: 56% [95%-BI: 46 - 66]	
Pijnreductie*	P-1: 25,0% [95%-BI: 15,0 - 37,4] P-2: 31,1 [95%-BI: 19,9 - 44,3]	P-1: 28,1% [95%-BI: 17,6 - 40,8] P-2: 22,2 [95%-BI: 12,7 - 34,5]	P-1: 37,7% [95%-BI: 25,6 - 51,0] P-2: 42% [95%-BI: 28,2 - 56,8]	P-1: 3,6% [95%-BI: 0,4 - 12,5] P-2: 9,3% [95%-BI: 3,1 - 20,3]	L-1: 43,1% L-2: 47,1%	L-1: 10,1% L-2: 17,1%
Directe vergelijking met placebo	P-1: 21,4% [95%-BI: 3,4 - 38,3] P-2: 21,9% [95%-BI: 6,3 - 36,3]	P-1: 24,5% [95%-BI: 6,5 - 41,2] P-2: 13,0% [95%-BI: -0,1 - 26,5]	P-1: 34,1% [95%-BI: 16,1 - 50,2] P-2: 32,7% [95%-BI: 14,6 - 48,88]	-	L-1: 33,0% [95%-BI: 18,4 - 47,6] L-2: 30,5% [95%-BI: 15,6 - 44,4]	
Kwaliteit van leven (Verandering van baseline in UFS-QoL total score)	P-1: 37,2 punten P-2: 22,9 punten	P-1: 26,1 P-2: 20,6	P-1: 34,2 P-2: 30,7	P-1: 15,51 P-2: 10,33	36,1 punten [†]	13,7 punten [†]
Directe vergelijking met placebo	P-1: 21,7 [95%-BI: 13,1 - 30,4] P-2: 12,6 [95%-BI: 6,5 - 18,8]	P-1: 10,6 [95%-BI: 1,9 - 19,3] P-2: 10,3 [95%-BI: 4,0 - 16,6]	P-1: 18,7 [95%-BI: 10,2 - 17,2] P-2: 20,3 [95%-BI: 14,1 - 26,5]	-	22,4 punten	

Ongunstige effecten						
Ernstige ongunstige effecten	P-1: 0/109 (0%) P-2: 5/102 (4,9%)	P-1: 3/100 (3,0%) P-2: 1/99 (1%)	P-1: 3/107 (2,8%) P-2: 1/101 (1,0%)	P-1: 2/104 (1,9%) P-2: 4/105 (3,8%)	L-1: 7/128 (5,5%) L-2: 1/126 (0,8%)	L-1: 2/127 (1,6%) L-2: 4/129 (3,1%)
Stakers wegens ongunstige effecten	P-1: 10/109 (9,2%) P-2: 7/102 (6,9%)	P-1: 7/100 (7%) P-2: 7/99 (7,1%)	P-1: 10/107 (9,3%) P-2: 11/104 (10,6%)	P-1: 10/104 (9,6%) P-2: 7/105 (6,7%)	3,9% ²	-

Tabel 2: Resultaten voor de relevante uitkomstmaten uit PRIMROSE-1&2 en de studies met GnRH-agonisten die betrekking hebben op de kortdurende behandeling. *Reductie in totaal myoomvolume van alle myomen die gepland waren voor resectie.

Studie	PRIMROSE-1 & PRIMROSE-2		Parsanezhad ⁸	Osuga ⁷	De Milliano ⁹
Behandelarm	200 mg linzagolix		placebo	Triptoreline	Leuproreline
Aantal patiënten	P-1: 105 P-2: 103		P-1: 103 P-2: 102	27	142 25
Reductie myoomvolume mediaan IQR	P-1: -41,57 (SD: 90,60) cm ³ P-2: -46,47 (SD: 69,59) cm ³		P-1: +25,23 (SD: 98,64) cm ³ P-2: -0,83 (SD: 58,69) cm ³	-31,63 cm ³	-57,5 (-73,35 tot -37,15) cm ³
					-80,2* (-183,6 to -33,2) cm ³

3 Eindbeoordeling

3.1 Bespreking relevante aspecten

Linzagolix is, net als relugolix, een GnRH-analoog die ingezet kan worden bij de behandeling van matig tot ernstige symptomen door uterusfibromen. Er zijn 2 doseringen geregistreerd voor linzagolix (100 mg partiële suppressie, 200 mg volledige suppressie). Linzagolix is tevens geregistreerd als monotherapie en als combinatie met ABT. In deze beoordeling is onderscheid gemaakt tussen de langdurige en kortdurende behandeling van uterusfibromen.

Uit de naïeve indirecte vergelijking tussen linzagolix i.c.m. ABT en relugolix i.c.m. ABT voor de langdurige behandeling blijkt dat er geen relevante verschillen zijn in respons, pijnklachten, en kwaliteit van leven. Voor beide geneesmiddelen is het aannemelijk dat er sprake is van een klinisch relevant verschil ten opzichte van placebo. Voor linzagolix monotherapie zijn de resultaten slechter. Wanneer deze vergeleken worden met relugolix i.c.m. ABT, geldt voor het aantal responders dat dit mogelijk klinisch relevant afwijkt ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT. Voor de andere eindpunten lijkt het effect van linzagolix ook kleiner, echter is het door de grote betrouwbaarheidsintervallen niet te zeggen of het een klinisch relevant verschil betreft. Voor de reguliere patiënten is het dus niet zinvol om linzagolix 100 mg zonder ABT in te zetten bij de langdurige behandeling. Voor patiënten die geen ABT kunnen verdragen en waarvoor in dat geval ook geen klinisch bewezen voorkeursbehandeling bestaat, biedt linzagolix 100 mg een mogelijke uitweg. De beroepsgroep geeft daarbij aan dat ze voor het langdurige gebruik van linzagolix 100 mg monotherapie alleen voor deze specifieke patiëntengroep een plek zien in de klinische praktijk.

Uit de naïeve indirecte vergelijking tussen linzagolix (200 mg) en GnRH-agonisten voor de kortdurende behandeling blijkt dat linzagolix en GnRH-agonisten een vergelijkbare reductie in myoomvolume bewerkstelligen. Daarbij valt op dat linzagolix i.c.m. ABT een kleinere reductie teweegbrengt dan linzagolix monotherapie. Verder valt op dat 200 mg linzagolix de grootste reductie teweegbrengt maar ook leidt tot meer bijwerkingen. Daarom is het afgeraden om linzagolix 200 mg zonder ABT voor een periode langer dan 6 maanden te gebruiken.

Wat betreft ongunstige effecten lijken er geen relevante verschillen te zijn tussen linzagolix i.c.m. ABT en relugolix i.c.m. ABT. Wel valt op dat linzagolix 100 mg vaker leidt tot een verandering in botmineraaldichtheid van >3% in de lumbale wervelkolom. Ten slotte hebben linzagolix en relugolix een vergelijkbaar gebruiksgemak. GnRH-agonisten hebben een lager gebruiksgemak omdat zij middels injecties worden toegediend.

Samenvattend blijkt voor de langdurige behandeling van matig tot ernstige symptomen door uterusfibromen dat linzagolix i.c.m. ABT vergelijkbaar is met relugolix i.c.m. ABT. Echter, linzagolix 100 mg is op basis van de resultaten niet vergelijkbaar met relugolix i.c.m. ABT, maar kan mogelijk nog wel ingezet worden bij patiënten die geen ABT kunnen verdragen. Het Zorginstituut acht het voor deze patiëntengroep aannemelijk dat linzagolix 100 mg monotherapie een vergelijkbaar effect teweegbrengt als off-label gebruik van GnRH-agonisten. Voor de kortdurende behandeling is linzagolix 200 mg vergelijkbaar met de behandeling met GnRH-agonisten.

3.2 Eindconclusie

Linzagolix voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de langdurige behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd en heeft daarbij een gelijke waarde ten opzichte van relugolix i.c.m. ABT. Voor vrouwen die geen ABT kunnen verdragen, heeft linzagolix een gelijke waarde ten opzichte van GnRH-agonisten.

Linzagolix voldoet ook aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de kortdurende preoperatieve behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd en heeft daarbij een gelijke waarde ten opzichte van GnRH-agonisten.

3.3 Advies farmacotherapeutisch kompas

Bij hevig menstrueel bloedverlies door fibromen of zonder (verdenking op) een specifieke oorzaak zijn er verschillende gelijkwaardige medicamenteuze opties, namelijk: een IUD met levonorgestrel, een combinatiepil (voorkeur 30 microg ethinylestradiol en 150 microg levonorgestrel), NSAID's (naproxen of ibuprofen) en tranexaminezuur. De keuze wordt bepaald door specifieke kenmerken van de medicatie en de voorkeur van de patiënt.

Linzagolix kan gegeven worden bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Daarbij heeft de eerdergenoemde eerstelijnsmedicatie gefaald en is een operatieve/invasieve ingreep niet gewenst of mogelijk.

Linzagolix kan zonder add-back therapie kortdurend gegeven worden in een hoge dosering om het volume van het fibroom te verkleinen. Langdurige behandeling met een hoge dosering linzagolix dient gepaard te gaan met add-back therapie.

Bijlage 1: Overzicht relevante studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar
Donnez, 2022 (PRIMROSE-1 & PRIMROSE-2)	Fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 52 weken. Het primaire eindpunt werd gemeten na 24 weken.	1012	Pre-menopausale vrouwen met uterusmyoom met HMB PRIMROSE-1: multicenter studie in de Verenigde Staten. PRIMROSE-2: multicenter studie in Europa.	Linzagolix 100 mg ± E2/NETA, linzagolix 200 mg ± E2/NETA, vs. placebo	Primair: HMB-responders: percentage vrouwen met HMB-reductie Secundair: Amenorroe # dagen bloeding Hb Pijn Myoom- en uterus- volume Serumestradiol Kwaliteit van leven Veiligheid	.
Ayman, 2021 (LIBERTY-1 & LIBERTY-2)	Fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 24 weken.	768	Pre-menopausale vrouwen met uterusmyoom met HMB	Relugolix+E2/NETA, relugolix 40 mg 12 wk/+E2/NETA 12 wk vs. placebo	Primair: HMB-responders: percentage vrouwen met HMB-reductie Secundair: Amenorroe Volume MBV Bleeding Discomfort scale Hemoglobine norma-lisatie Pijnscore Myoomvolume Uterusvolume	

Bijlage 2: Baseline tabel

	PRIMROSE 1					PRIMROSE 2				
	Placebo (n=103)	100 mg linzagolix (n=94)	100 mg linzagolix + add-back therapy (n=107)	200 mg linzagolix (n=105)	200 mg linzagolix +add-back therapy (n=102)	Placebo (n=102)	100 mg linzagolix (n=97)	100 mg linzagolix + add-back therapy (n=101)	200 mg linzagolix (n=103)	200 mg linzagolix +add-back therapy (N=98)
Age (years)	42.0 (5.7)	41.3 (5.9)	41.7 (6.1)	41.3 (6.1)	41.8 (5.9)	42.9 (5.3)	43.4 (5.4)	42.5 (5.1)	42.7 (5.8)	43.1 (4.8)
Race, Black	65 (63%)	60 (64%)	69 (64%)	68 (65%)	62 (61%)	5 (5%)	4 (4%)	6 (6%)	6 (6%)	4 (4%)
Race, White	37 (36%)	28 (30%)	32 (30%)	34 (32%)	36 (35%)	97 (95%)	93 (96%)	95 (94%)	97 (94%)	94 (96%)
BMI (kg/m ²)	32.15 (6.81)	33.26 (7.43)	32.73 (6.60)	32.44 (6.45)	32.98 (7.26)	26.83 (5.42)	27.44 (5.67)	27.22 (5.82)	26.82 (5.55)	26.80 (5.47)
Haemoglobin (g/dL)	10.96 (1.52)	10.56 (1.67)	10.45 (1.77)	10.70 (1.80)	10.79 (1.79)	11.70 (1.63)	11.20 (1.76)	11.45 (1.81)	11.60 (1.77)	11.34 (1.62)
Haemoglobin (<12 g/dL)	76 (74%)	68 (72%)	86 (80%)	76 (72%)	72 (71%)	51 (50%)	61 (63%)	59 (58%)	57 (55%)	56 (57%)
Menstrual blood loss (mL)	161 (124–225)	161 (121–250)	153 (115–270)	157 (127–260)	165 (113–233)	176 (131–258)	191 (135–312)	161 (122–229)	158 (123–265)	164 (123–226)
Uterine volume (cm ³)	303 (185–494)	332 (218–560)	302 (205–497)	266 (187–483)	286 (185–453)	213 (138–303)	198 (149–301)	200 (143–295)	196 (126–321)	210 (147–339)
Total fibroid volume (cm ³)	51 (21–114)	72 (25–173)	67 (21–160)	45 (12–125)	57 (23–122)	57 (26–130)	54 (26–115)	45 (21–85)	43 (21–115)	59 (25–117)
Pain score	5.9 (2.7)	6.5 (2.5)	6.6 (2.6)	6.9 (2.6)	6.4 (2.6)	4.8 (2.8)	5.1 (2.7)	4.8 (2.6)	5.1 (2.9)	4.4 (2.9)
UFS-QoL symptom severity score	58.12 (19.01)	63.67 (20.36)	68.33 (18.00)	65.10 (18.20)	61.02 (20.04)	53.03 (18.90)	52.52 (17.67)	50.90 (18.16)	53.47 (18.65)	50.71 (17.73)
UFS-QoL HRQL total score	38.13 (21.33)	33.73 (18.99)	32.55 (20.79)	32.42 (20.32)	39.85 (23.86)	46.34 (20.27)	45.02 (22.53)	45.10 (20.22)	42.59 (21.42)	47.71 (20.74)
Bone mineral density z-score*	n=104	n=100	n=109	n=106	n=107	n=105	n=99	n=102	n=104	n=101
Lumbar spine	0.68 (1.13)	0.57 (1.17)	0.62 (1.31)	0.51 (1.18)	0.53 (1.17)	0.47 (1.27)	0.40 (1.12)	0.33 (1.06)	0.36 (1.08)	0.41 (1.12)
Total hip	0.53 (1.01)	0.70 (1.22)	0.66 (1.00)	0.51 (1.10)	0.56 (1.03)	0.58 (1.17)	0.54 (0.95)	0.48 (0.97)	0.54 (0.99)	0.68 (1.14)
Femoral neck	0.41 (1.11)	0.46 (1.22)	0.33 (0.99)	0.31 (1.08)	0.29 (1.03)	0.47 (1.18)	0.28 (0.88)	0.17 (0.97)	0.28 (0.89)	0.45 (1.11)

Data are presented as mean (SD), n (%), or median (Q1–Q3). *The z-scores are based on the safety analysis set, whereas all other variables are based on the full analysis set. UFS-QoL= Uterine Fibroid Symptom-Quality of Life questionnaire. UFS-QoL HRQL= Uterine Fibroid Symptom-Quality of Life and Health-Related Quality of Life questionnaire.

Literatuur

1. CBG (2025). SmPC linzagolix Retrieved 26 juni, 2025, from https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/yselty-epar-product-information_nl.pdf.
2. Nederland Z (2022). GVS-advies relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat (Ryeqo®). Retrieved 26 juni, 2026, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/10/19/gvs-advies-relugolix-in-combinatie-met-estradiol-en-norethisteronacetaat-ryeqo>.
3. FMS (2025). Hevig menstrueel bloedverlies (HMB). Retrieved 3 juli, 2025, from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hevig_menstrueel_bloedverlies/startpagina_-_hevig_menstrueel_bloedverlies_hmb.html.
4. NHG (2014). Vaginaal bloedverlies. Retrieved 3 juli, 2025, from <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/vaginaal-bloedverlies#volledige-tekst-richtlijnen-beleid>.
5. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022; 400: 896-907.
6. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 630-42.
7. Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 423-33.
8. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010; 93: 192-8.
9. de Milliano I, Huirne JAF, Thirkow AL, et al. Ulipristal acetate vs gonadotropin-releasing hormone agonists prior to laparoscopic myomectomy (MYOMEX trial): Short-term results of a double-blind randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 89-98.
10. de Lange ME, Semmler A, Clark TJ, et al. Considerations on implementation of the newest treatment for symptomatic uterine fibroids: Oral GnRH antagonists. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2024; 90: 392-405.
11. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 2022; 400: 896-907.
12. CBG (2021). SmPC Ryeqo. Retrieved 17 juli, 2025, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/orfs/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,126460.

Bijlage: Berekeningen budgetimpact

Hieronder wordt kort toegelicht hoe de kosten voor behandeling met linzagolix, relugolix in combinatie met ABT, GnRH-agonisten en add-back therapie zijn berekend.

Linzagolix

De Apotheek Inkoop prijs (AIP) van linzagolix is € 90 voor een verpakking van 28 tabletten. Er zijn tabletten met 100mg of 200mg linzagolix. De prijs per tablet is voor beide doseringen gelijk: € 3,21. Behandeling met linzagolix is 100mg of 200mg 1x per dag. Een behandeling die 3 maanden duurt komt daarmee op € 293,30. De kosten per jaar bedragen: € 1.173,21.

Relugolix in combinatie met ABT

De Apotheek Inkoop prijs (AIP) van relugolix in combinatie met ABT is € 82,66 voor een verpakking van 28 tabletten. De aanbevolen dosering is 1 tablet per dag à € 2,95. De kosten voor een heel jaar behandelen komen op € 1.077,53.

GnRH-agonisten

De aanpak is hier grotendeels hetzelfde als in de BIA van het Zorginstituut met betrekking tot relugolix in combinatie met ABT bij de behandeling van endometriose. Omdat één GnRH-agonist verreweg het meest wordt voorgeschreven, wordt uitgegaan van dat middel: leuproreline. Ongeveer 25% van de patiënten gebruikt een 4-weekse dosering à € 89,03 en 75% gebruikt een 12-weekse dosering à € 252,75. De gewogen gemiddelde kosten per patiënt voor 3 maanden behandelen komen uit op € 277,70; per jaar bedraagt dit € 1.110,79.

ABT

Patiënten op een GnRH-agonist krijgen een andere ABT dan patiënten op linzagolix. Dit wordt hieronder afzonderlijk besproken.

ABT bij GnRH-agonisten

Ook hier is de aanpak grotendeels hetzelfde als in de BIA van het Zorginstituut met betrekking tot Ryeqo® bij de behandeling van endometriose (2024). Er wordt uitgegaan van de twee meest voorgeschreven middelen: Femoston® (estradiol 1 mg/dydrogesteron 5 mg) en Livial® (tibolon). De AIP van Femoston® is € 30,16 per 84 tabletten; de AIP van Livial® is € 42,23 per 84 tabletten. Femoston® wordt vaker voorgeschreven. Het Zorginstituut gaat uit van de verdeling: 80% Femoston® en 20% Livial® op basis van gegevens in de GIPdatabank over 2024.

De gewogen gemiddelde kosten per patiënt per jaar bedragen € 141,54.

ABT bij linzagolix

Patiënten zullen waarschijnlijk behandeld worden met Activelle®: een combinatiepreparaat van oestrogeen en progestageen. De AIP van Activelle® is €8,16 per 28 tabletten; dit komt neer op €0,27 per tablet en €97,59 per jaar.